

AC

see AD

⑯ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報 (A) 昭62-116594

⑫ Int.Cl.⁴C 07 K 7/06
A 61 K 31/24
C 07 K 7/26

識別記号

AEE

厅内整理番号

Z-8318-4H
7138-4C
8318-4H※審査請求 未請求 発明の数 3 (全6頁)

⑬ 公開 昭和62年(1987)5月28日

⑭ 発明の名称 治療用ソマトスタチン同族体

⑮ 特 願 昭61-215581

⑯ 出 願 昭61(1986)9月12日

⑰ 优先権主張 ⑰ 1985年9月12日 ⑰ 米国(US)⑰ 775488

⑱ 発明者 デービッド・エッティ・コイ アメリカ合衆国ルイジアナ州70115, ニューオーリンズ, ベリエ・ストリート 4319

⑲ 発明者 ウィリアム・エイ・マーフィー アメリカ合衆国ルイジアナ州70433, コヴィントン, ルート 8, ポツクス 979

⑳ 出願人 ジ・アドミニストレーターズ・オブ・ザ・ツーリング・エデュケイション・ショナル・ファンド アメリカ合衆国ルイジアナ州ニューオーリンズ, ツーレイン・アベニュー 1430

㉑ 代理人 弁理士 湯浅 恵三 外5名

最終頁に続く

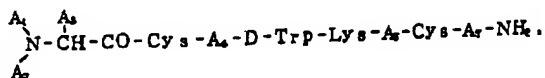
明細書

1. [発明の名称]

治療用ソマトスタチン同族体

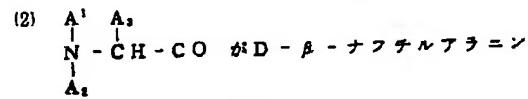
2. [特許請求の範囲]

(1) 式:

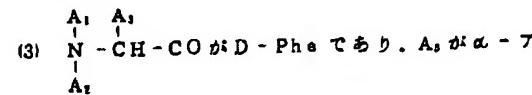


[式中、A₁およびA₂の各々は、別個にH、C₁₋₁₂アルキル基、C₁₋₁₀フエニルアルキル基、R₁CO（ここでR₁はC₁₋₁₀アルキル基、C₃₋₁₀アルケニル基、C₃₋₁₀アルキニル基、フエニル基、ナフチル基、またはC₁₋₁₀フエニルアルキル基である）、またはR₁OCO（ここでR₁はC₁₋₁₀アルキル基またはC₁₋₁₀フエニルアルキル基である）であるが、但しA₁またはA₂の一方がR₁COまたはR₁OCOであるとき他方はHでなくてはならず；A₃はCH₂-A₆（A₆はベンタフルオルフエニル基、ナフチル基、ビリジル基、またはフエニル基である）であり；A₄はo-四-またはp-置換

X-Phe（ここでXはハロゲン、H、NO₂、OH、NH₂、またはC₁₋₁₂アルキル基である）、ベンタフルオル-Phe、またはβ-N=Iであり；A₅はThr、Ser、Phe、Val、α-アミノ-イソ酪酸、またはIleであるが、但しA₅がフエニル基でありA₁がHであってA₂がHであるときA₅はValであることはできず；そしてA₆はThr、Trp、またはβ-N=Iである]のオクタペプチドまたはその導学的に受容できる塩。



である、特許請求の範囲第1項に記載のオクタペプチド。



特許請求の範囲第1項に記載のオクタペプチド。

(4) A₆がナフチル基である、特許請求の範囲第

1項に記載のオクタペプチド。

- (5) R_1 が CH_3 または C_2H_5 である、特許請求の範囲第1項に記載のオクタペプチド。
- (6) A_6 がベンタフルオルフェニル基である、特許請求の範囲第1項に記載のオクタペプチド。
- (7) 式: $D-\beta-N=1-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-V=1-Cys-Thr-NH_2$ の特許請求の範囲第1項に記載のオクタペプチド、またはその薬学的に受容できる塩。
- (8) 式: ベンタフルオル- $D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-V=1-Cys-Thr-NH_2$ の特許請求の範囲第1項に記載のオクタペプチド、またはその薬学的に受容できる塩。
- (9) 式: $D'-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-\alpha-$ アミノイソ酪酸-Cys-Thr-NH₂ の特許請求の範囲第1項に記載のオクタペプチド、またはその薬学的に受容できる塩。
- (10) 式: $N-Ac-D-\beta-N=1-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-V=1-Cys-Thr-NH_2$ の特許請求の範囲第1項に記載のオクタペプチド、またはその薬学的

ることのできる治療用組成物。

- (11) 治療上有効な量の特許請求の範囲第1項に記載の化合物を、生長ホルモン、インシュリン、グルカゴン、または脾臓外分泌物の低下を必要とする哺乳動物に投与することより成る、上記哺乳動物の治療法。
- (12) 組成物が、上記化合物を必要とする人間の患者に経口投与するための丸剤、錠剤、またはカプセル剤の形をしている、特許請求の範囲第15項に記載の治療用組成物。

(13) 組成物が上記化合物を必要とする人間の患者に経口投与するための液体の形をしている特許請求の範囲第15項に記載の治療用組成物。

(14) 人間の患者の胃の中で、下記組成物をその人間の患者の小腸内まで未崩解で通過させるのに十分な時間、胃酸からこの組成物を保護することのできる物質で被覆されている、特許請求の範囲第17項に記載の治療用組成物。

(15) 上記化合物の必要な人間の患者の皮膚に使用するためのクリーム、ゲル、スプレー、または軟

K受容できる塩。

- (16) 式: $D-\beta-N=1-Cys-\text{ベンタフルオル}-Phe-D-Trp-Lys-V=1-Cys-Thr-NH_2$ の特許請求の範囲第1項に記載のオクタペプチド、またはその薬学的に受容できる塩。
- (17) 式: $D-\beta-N=1-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-V=1-Cys-\beta-N=1-Thr-NH_2$ の特許請求の範囲第1項に記載のオクタペプチド、またはその薬学的に受容できる塩。
- (18) 式: $D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-V=1-Cys-\beta-N=1-Thr-NH_2$ の特許請求の範囲第1項に記載のオクタペプチド、またはその薬学的に受容できる塩。
- (19) 治療上有効な量の特許請求の範囲第1項に記載の化合物ならびに薬学的に受容できるキャリヤー物質より成る、生長ホルモン、インシュリン、グルカゴン、または脾臓外分泌物の放出を阻害す

ることのできる治療用組成物。

- (20) 上記化合物の必要な人間の患者に、滴剤またはスプレーとして鼻から投与することのできる液体の形の、特許請求の範囲第15項に記載の治療用組成物。
- (21) 上記化合物の必要な人間の患者に、静脈内、皮下、非経口的、または腹腔内、に投与するための液体の形の、特許請求の範囲第15項に記載の治療用組成物。

(22) 上記化合物の必要な人間の患者に筋肉内投与するための生体内分解性の持効性組成物の形である、特許請求の範囲第15項に記載の治療用組成物。

3. [発明の詳細な説明]

産業上の利用分野

本発明は、治療用ペプチドに関する。

従来の技術

G H - 放出阻害活性を示す多くのソマトスタチン(somatostatin) 同族体が文献に記載されているが、これは天然に生ずる14のアミノ酸より

特開昭62-116594 (3)

も数少ないアミノ酸を含有する同族体を含んでいる。例えば、これにより参照されているコイ(Coy)外の米国特許第4,485,101号には、N-末端アセチル基、C-末端NH₂、6位のD-Trp、および4位p-C₆-Pheを有するドекアペプチドが記載されている。(ここでは、配置の指定がされてない時はL-異性体が意図されている。)

発明の構成

一般に、本発明は、式：



[式中、A₁およびA₂は各々別個のH、C₁₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀フェニルアルキル基、R₁CO(R₁はC₁₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀アルケニル基、C₁₋₁₀アルキニル基、フェニル基、ナフチル基、またはC₁₋₁₀フェニルアルキル基である)、またはR₁OCO(R₁はC₁₋₁₀アルキル基またはC₁₋₁₀フェニルアルキル基である)であるが、但しA₁またはA₂の一方がR₁COまたはR₁OCOであるとき他方はHではなくてはならず；A₃はCH₂-A₄

ル-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-V₁-Cys-Thr-NH₂；N-Ac-D-β-N_ε1-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-V₁-Cys-Thr-NH₂；D-β-N_ε1-Cys-ベンタフルオル-Phe-D-Trp-Lys-V₁-Cys-Thr-NH₂；D-β-N_ε1-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-V₁-Cys-β-N_ε1-Thr-NH₂；およびD-β-N_ε1-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-α-アミノイソ酪酸-Cys-Thr-NH₂がある。

その他の好ましい具体化では、治療上有効な量の本治療用化合物および薬学的に受容できるキャリヤー物質、例えば炭酸マグネシウム、乳糖、または、それとともに本治療用化合物がミセルを形成することのできるリン脂質、は一緒に治療用組成物、例えば、人間の患者に経口投与するための丸剤、錠剤、カプセル剤、または液体、本化合物を必要とする人間の患者の皮膚に使用するための塗布用クリーム、ゲル、ローション、または軟膏、滴剤またはスプレーとして鼻に投与することがで

(A₆はベンタフルオルフェニル基、ナフチル基、ピリジル基、またはフェニル基である)であり；A₄はo-m-またはより好ましくはp-置換X-Phe(Xはハロゲン、H、NH₂、NO₂、OH、またはC₁₋₁₀アルキル基である)、ベンタフルオル-Phe、またはβ-N_ε1であり；A₇はThr、Ser、Phe、V₁、α-アミノイソ酪酸、またはIleであるが、但しA₇がフェニル基でありA₁がHであってA₇がHであるときA₇はV₁ではあり得ず；そしてA₇はThr、Trp、またはβ-N_ε1である]のオクタアペプチドまたはその薬学的に受容できる塩に関する。

上に示した式では、置換基A₄を有するアミノ酸残基がD-またはL-配置をとることができると示すために、A₄が結合している炭素原子でのこの分子の配置は与えられていない。

本発明の好ましい化合物には、

D-β-N_ε1-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-V₁-Cys-Thr-NH₂；D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-α-アミノイソ酪酸-Cys-Thr-NH₂；ベンタフルオ

ル液体、あるいは、静脈内、非経口的、皮下、または腹腔内投与の可能な液体、を形成する。この丸剤、錠剤またはカプセル剤は、この組成物を未崩解のまま患者の小腸まで通過させるのに十分な時間、この組成物を患者の胃の中で胃酸から保護することができる物質で被覆することができる。本治療用組成物はまた筋肉内投与用の生体内分解性の持効性処方物の形であってもよい。最大の効力のためには、ゼロ次(zero order)の放出が望ましい。ゼロ次の放出は、本治療用組成物を投与するのに、皮下挿入し得るポンプまたは外ポンプ、例えばインフューゾイド(Infusaid)TMポンプ、を用いて得ることができる。

作用

本発明の化合物は、G H、インシュリン、およびグルカゴンの分泌を阻害するのに活性である。さらに、芳香族親油性N-末端は、長期間の生体内活性を与えることができる。

本発明のその他の特徴および利点は、下記のその好ましい具体化の説明、および特許請求の範囲

から明らかであろう。

構造

本発明の化合物は、上に挙げた一般式を有している。これらはすべて、4位に D-Trp を有し；3(A₄)6(A₅)および8(A₇)位に任意の変形を有するスマトスタチンのオクタペプチド同族体である。1位の D-β-ナフチルアラニン；3位の Tyr；および6位の Val が、特に活性を強化する変形であることがわかった。

本化合物は、薬学的に受容できる塩の形で得ることができる。好ましい塩の例は、タンニン酸またはカルボキシメチルセルロースのような重合酸と同様に治療上受容できる有機酸。例えば酢酸、乳酸、マレイン酸、クエン酸、りんご酸、アスコルビン酸、こはく酸、安息香酸、サリチル酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、またはバモイン酸、との塩、および、ハロゲン酸（例えば塩酸）、硫酸、またはリン酸のような無機酸との塩である。

の2回）；(c)塩化メチレン；(d)エタノール；(e)塩化メチレン；(f)クロロホルム中の10%トリエチルアミン；を実施するようにプログラムしたベックマン（Beckman）990Bペプチド合成器の反応容器に入れた。

中和した樹脂を、塩化メチレン中の Boc-O-ベンジル-スレオニンおよびジイソプロピルカルボジイミド（各々1.5ミリモル）とともに1時間かくはんし。この結果生ずるアミノ酸樹脂を、次に、上記の洗浄プログラムの段階(f)から(g)を通して循環させた。次に、以下のアミノ酸（1.5ミリモル）を同じ方法によってひきつづき結合させた：Boc-S-メチルベンジル-Cys, Boc-Val, Boc-Na-ベンジルオキシカルボニル-リジン, Boc-D-Trp, Boc-Tyr, Boc-S-メチルベンジル-Cys, Boc-D-β-ナフチルアラニン。

この樹脂を洗浄し、乾燥させてから、0°Cでアニソール（4ml）および無水フリーウエーブ（3.6g）と混合し、45分間かくはんした。過剰なフリーウエーブを乾燥空気流下で迅速に蒸発させ、遊離のペプ

実施例

合成

一つのオクタペプチドの合成は次の通りである。本発明のその他のオクタペプチド類は、下記の合成法の、この分野で通常の技術を有する人の能力内での適当な変形を行なうことにより製造することができる。

D-β-ナフチルアラニン-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH₂ の製造における第一段階は、次のような中間体 *tert*-ブチルオキシカルボニル-D-β-ナフチル-アラニン-S-メチルベンジル-Cys-Tyr-D-Trp-NH₂-ベンジルオキシカルボニル-Lys-Val-S-メチルベンジル-Cys-O-ベンジル-Thr-ベンズヒドリルアミン樹脂の製造であった。

塩化物イオンの形のベンズヒドリルアミン-ボリスチレン樹脂〔ベガ・バイオケミカルズ社（Vega Biochemicals, Inc.）〕を、次の反応サイクル：(a)塩化メチレン；(b)塩化メチレン中の33%トリフルオル酢酸（各々1および25分間

テドを沈殿させ、エーテルで洗浄した。次にこの粗製ペプチドを90%酢酸80%IC溶解させ、これに不安定の褐色が存在するようになるまでメタノール中の I₂ を添加した。次にこの溶液を1時間かくはんしてから溶液を真空除去した。こうして得られる油を最小量の50%酢酸に溶解させ、セファデクスG-25のカラム（2.5×100cm）上で溶離した。次に、UV吸収および薄層クロマトグラフィーにより主成分を含有する分画をブルし、蒸発させて小容量とし、ワットマン（Whatman）LRP-1オクタデシルシラン（15-20μm）のカラム（2.5×50cm）にかけた。

このカラムを、0.1%トリフルオル酢酸水溶液中の10-50%の直線勾配のアセトニトリルで溶離した。分画を薄層クロマトグラフィーおよび分析用高性能液体クロマトグラフィーにより検査して、最大純度を与えるようにブルし、必要があれば、異なる塩、例えば酢酸塩またはリン酸塩、を製造した。この溶液を水からくり返し凍結乾燥

特開昭62-116594(5)

させて、本生成物170mgを白色の繊毛状粉末として得た。

この生成物は、HPLCおよびTLCによって均質であることがわかった。酸水解物のアミノ酸分析により、このオクタペプチドの組成が証明された。

式：ベンタフルオル-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-V_α1-Cys-Thr-NH₂, D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys- α -アミノイソ酪酸-Cys-Thr-NH₂, N-Ac-D- β -N_ε1-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-V_α1-Cys-Thr-NH₂, D- β -N_ε1-Cys-ベンタフルオル-D-Phe-D-Trp-Lys-V_α1-Cys-Thr-NH₂, D- β -N_ε1-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-V_α1-Cys- β -N_ε1-Thr-NH₂; およびD- β -N_ε1-Cys-Tyr-D-Trp-Lys- α -アミノイソ酪酸-Cys-Thr-NH₂を有する本発明のオクタペプチドが、上述したものと類似の方法に従って製造された。

用途

- 痘を治療するために、一定の阿片剤受容体に特異的に作用することにより痛みを治療するための鎮痛剤として、そして、潰瘍治療のための胃細胞保護化合物として、使用されることもできる。本化合物はまた、特定の型のきのこ中毒を治療するためにも使用されることができる。

本化合物はまた糖尿病関連の網膜症を治療するために使用されることもできる。本化合物の抗癌活性は、それらの、表皮生長因子のような癌関連生長因子に拮抗する能力に関連づけられるかもしれない。

本化合物は、哺乳動物、例えはヒトに、用量、0.01ないし1000μg/Kg/日、好ましくは0.1ないし100μg/Kg/日で投与することができる。

その他の具体化は前記の特許請求の範囲内にある。

代理人弁理士湯浅恭三
(外5名)

第1頁の続き

④Int.Cl.⁴ 識別記号 厅内整理番号
// C 07 K 99:00 8318-4H
99:58 8318-4H

優先権主張 ②1986年6月17日③米国(US)④875266
④発明者 マーク・エル・ヘイマ アメリカ合衆国ルイジアナ州70122, ニュー・オーリン
ズ, ジャスミン・ストリート 2513
ン